Al Maestro Prof. Vanzetti devoti omaggi
Mottura

Istituto di Anatomia e Istologia Patologica della R. Università di Torino
Direttore: Prof. F. VANZETTI

Dott. GIACOMO MOTTURA, *Aiuto*

Il significato biologico della linfoghiandola di fronte al territorio tributario in condizioni normali e patologiche

Estratto dall'*Archivio per le Scienze Mediche*
Vol. LXIII - Fasc. II (Febbraio 1937 - XV)

TORINO
TIPOGRAFIA EDITRICE MINERVA
Via Martiri Fascisti, 15
1937 - XV

Istituto di Anatomia e Istologia Patologica della R. Università di Torino
Direttore: Prof. F. VANZETTI

Dott. GIACOMO MOTTURA, *Aiuto*

Il significato biologico della linfoghiandola di fronte al territorio tributario in condizioni normali e patologiche

SOMMARIO

Introduzione

La linfoghiandola merita in special modo l'attenzione dello studioso per il suo aspetto di organo di difesa da sostanze estranee trasportate con la linfa, in quanto cioè essa reagisce a condizioni morbose della regione che le è legata con la vascolarizzazione linfatica.

Di questo capitolo io intendo occuparmi, prescindendo da tutto ciò che è malattia sistematica degli organi linfatici, o da ciò che rappresenta un impianto, nella linfoghiandola, di malattie particolari che assumano in essa i caratteri di una certa autonomia.

Da parte dell'istopatologo, i fattori della così detta difesa linfoghiandolare, quando sono stati indagati, si sono per lo più individuati nei costituenti cellulari principali dell'organo: cellule della serie linfatica e cellule della serie reticoloendoteliale.

Anche entro a questi semplici termini, il maggior ostacolo pregiudiziale alle interpretazioni esaurienti è rappresentato dalla grande oscurità in quanto concerne la funzione del più appariscente dei due ordini di cellule, cioè di quello che mette capo al linfocita. E parte della produ-

zione scientifica in questo campo desta un'impressione finale di inanità perchè troppo spesso è strettamente polarizzata sullo studio morfologico e genealogico della serie linfatica, senza che, per forza di cose, possa corrispondere un contenuto interpretativo adeguato.

Per quanto riguarda le cellule reticoloendoteliali, si sono invece conseguiti più ricchi risultati e maggior chiarezza di idee, sia per gli elementi situati a livello dei seni linfatici, sia per quelli extrasinusali.

Del resto, tra questi due grandi capitoli difetta ancora la coordinazione: le cellule linfatiche e reticolari, se possono forse corrispondere a strumenti in certo senso distinti della funzione della linfoghiandola, pure si dovrebbero considerare più spesso insieme e dallo stesso punto di vista per una comprensione di essa come organo unitario. Troppo in genere si bada alla citologia linfoghiandolare in senso ematologico, a spese della concezione istologica architetturale.

Questa deficienza di concezione spiega secondo me la rarità e l'incompletezza degli studi sulla funzione e sulla patologia della linfoghiandola proprio in quanto è satellite di una regione tributaria. Effettivamente, le malattie delle linfoghiandole si trovano spesso sistematicamente trattate senza considerazione della loro patogenesi; e in complesso rimane confuso il concetto di funzione e di patologia linfoghiandolare in quanto si tratta di fenomeno secondario, regionalmente derivato da un processo primario.

Per questo io riterrei opportuno stabilire e non perdere mai di vista un criterio più ampio, anche se provvisorio, che impostasse lo studio della linfoghiandola in funzione dell'apporto linfovascolare normale o alterato.

Orbene, siamo qui fermi, si può dire, ai pochi cenni che si leggono nei primi lavori di Nordmann, lavori in molti punti discutibili, e di fatto ormai sommersi in un mare di discussioni. Come contributi positivi da allora non abbiamo avuto che osservazioni sporadiche.

Un chiarimento dell'interpretazione biologica della linfoghiandola non può nascere che dal riscontro dei due termini della corrispondenza a cui ho accennato e che cercherò di illustrare secondo i concetti che per mio uso mi sono formato in parecchi anni di esperienza diretta in questo campo.

Presentazione di uno schema delle connessioni vascolari della linfoghiandola col resto dell'organismo

Richiamandomi a un mio precedente lavoro critico di carattere istituzionale e bibliografico (1932), per quanto concerne nelle grandi linee la morfologia linfoghiandolare, e riservandomi di portare a suo tempo

su questa parte della questione ulteriori acquisizioni, vorrei ora prendere le mosse, come preliminare base d'orientamento, dai noti schemi di Schade del *sistema* così detto *delle tre camere,* costituite rispettivamente: la prima, P, dalle cellule parenchimali, la seconda, C, dal connettivo lasso, la terza, S, dal capillare sanguigno, inteso nel senso fisiopatologico di segmento permeabile dell'albero circolatorio (fig. 1).

Le tre camere sono delimitate tra loro da due membrane in senso fisico-chimico: la prima e la seconda dalla membrana cellulare, la seconda e la terza dalla parete del capillare sanguigno.

Come questo schema può rappresentare « qualunque organo » così io me ne servirò per rappresentare « il territorio tributario ».

Mi appello a Schade, almeno per ora, unicamente per la praticità formale dello schema, senza porre come assoluta pregiudiziale il suo sistema interpretativo fisico-chimico. Basti per altro far notare che la camera intermedia, C, cioè il connettivo, si trova forzatamente interessata in tutti gli scambi metabolici tra citoplasma parenchimale e sangue; scambi che derivano dall'azione combinata delle accennate membrane, loro strumenti determinanti.

Alcuni patologi usano oggi il termine di mesenchima, in senso più funzionale che morfologico, per designare l'unità costituita dal connettivo con i suoi vasi e i suoi nervi, appunto in quanto è sede di queste funzioni di regolazione del metabolismo intermedio; il termine è suggerito probabilmente da un doppio criterio, ontogenetico e filogenetico, giacchè appunto nelle sezioni di connettivo che più conservano i caratteri mesenchimali primitivi si osservano con maggiore facilità manifestarsi quelle funzioni.

Bisogna però notare che non tutti sono d'accordo a intendere l'intensità dell'attività metabolica del connettivo come proporzionale alla sua immaturità. Limitandomi a considerare le cellule ad attività istiocitaria, ricordo che tra i moderni morfologi degli organi ematopoietici Pfuhl, Ehrich e altri per es. si rifiutano di considerarle attive in quanto indifferenziate, e tendono piuttosto a mettere in evidenza il loro elevato ricambio, il loro breve ciclo vitale, le loro limitate capacità prospettiche, e infine le loro elettive proprietà funzionali come espressione di una matura differenziazione. Ma anche a parte questo, ritengo dannoso usare un termine a schietto significato embriologico per designare tessuti propri dell'adulto, che oltre tutto non rappresentano che una quota dei derivati mesenchimali.

Ciò che importa è il concetto di connettivo come intermediario tra parenchima e sangue, in quanto è sede di funzioni colloido-fisiche di regolazione sugli scambi metabolici, di deposito di elementi nutritizi, di protezione contro la saturazione da parte di sostanze superflue o estranee, con i mezzi del tamponamento fisico-chimico e della digestione parenterale.

Un *incremento oltre la norma* di queste funzioni, rispondente essenzialmente all'accumulo o alla penetrazione di sostanze «differenti» (Lubarsch), e diretto a purificare da quelle sostanze il tessuto connettivo degli organi (Rössle), costituisce il momento rilevante su cui si basano le moderne pratiche definizioni dell'infiammazione.

Fattori principali che determinano la presenza e la concentrazione nella camera intermedia connettivale di sostanze provenienti dalle camere adiacenti parenchimale e vascolare sono le caratteristiche di permeabilità delle pareti limitanti, rispettivamente membrane cellulari e pareti dei capillari.

Processi alterativi che modifichino queste caratteristiche sono dunque corredo essenziale del processo infiammatorio. Questo decorre col concorso delle tre componenti parenchimale, connettivale, circolatoria, nel campo per altro prevalente del connettivo e dei capillari: si intensificano le funzioni normali protettive del connettivo, spalleggiate da nuovi elementi sia umorali che cellulari, *essudati* i primi dai vasi sanguigni, *immigrati* i secondi dagli stessi vasi o *proliferati* sul posto.

Se il processo perviene a svolgere perfettamente il suo ciclo, fino alla restituzione, ne risulta una digestione locale di tutto quanto è sostanza estranea o superflua, con scomposizione di essa in componenti semplici e tollerabili dall'organismo, in scorie, cioè, pressochè adeguate al metabolismo normale, idonee quindi a essere convogliate altrove con i mezzi della circolazione.

I prodotti finali del processo infiammatorio vengono quindi riassorbiti dal connettivo nel sangue.

E' noto che essi non sono sempre qualitativamente diversi dai termini ultimi del metabolismo normale, anzi spesso non ne differiscono che per caratteri di quantità assolute o di proporzioni reciproche. Per questo taluno parla di infiammazione fisiologica del connettivo; e per questo notoriamente spesso si urta contro l'indefinibilità dell'infiammazione.

Ora eccomi giunto al punto di riprendere l'illustrazione schematica (fig. 1).

Mi propongo in sostanza di integrare lo schema delle tre camere di Schade, inteso come *schema del territorio tributario,* con quello dell'*apparato linfoghiandolare regionale.*

Questo io raffiguro con una serie di elementi L_1, L_2 ..... corrispondenti a una catena linfoghiandolare, posti in derivazione dalla camera intermedia C per opera dell'*albero vascolare linfatico l.* Questo prende origine a fondo cieco dal connettivo C sotto forma di capillare linfatico, e, mediante una canalizzazione chiusa, rappresentata dai vasi linfatici afferenti, si porta a costituire i seni linfatici della linfoghiandola o del

gruppo linfoghiandolare di primo scaglione L_1; così l'attraversa e ne esce sotto forma di vasi efferenti; allo stesso modo attraversa gli elementi successivi della serie (L_2 .....) fino a sboccare nel sistema sanguifero venoso V.

Non mi consta sia mai stato considerato come l'albero linfatico possa quindi rappresentare, rispetto al sistema delle tre camere, una quarta camera, a delimitazioni relativamente complesse, in quanto, dopo aver preso rapporto con la camera intermedia connettivale C del territorio tributario mediante la parete propria del capillare linfatico, nell'ulteriore suo decorso viene ad affrontarsi al tessuto linforeticolare linfoghiandolare frazionato in tappe corrispondenti alle linfoghiandole successive della catena regionale.
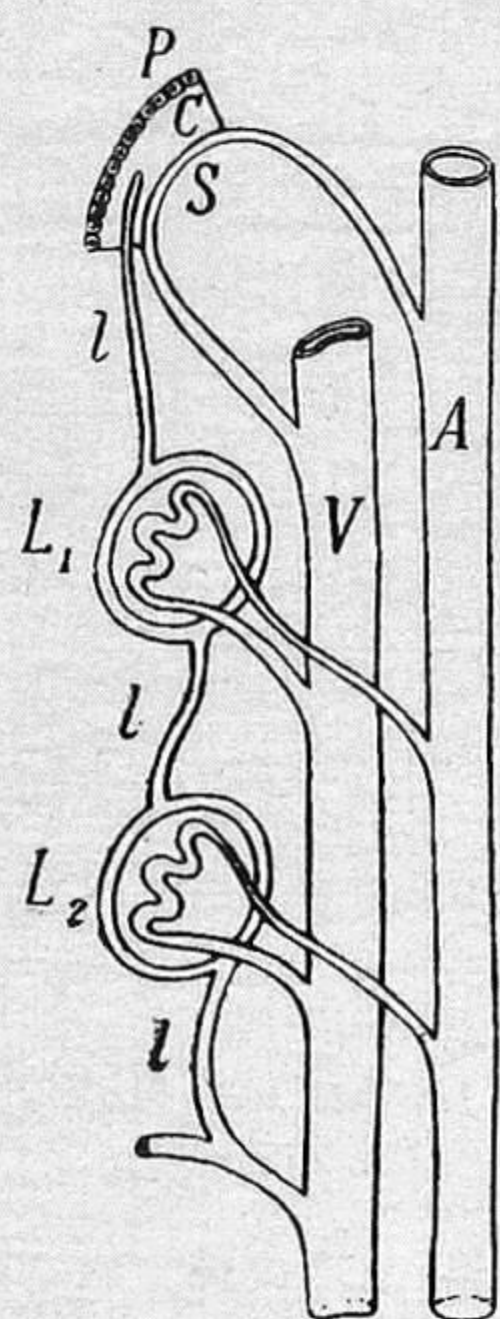
Fig. 1. — Schema delle connessioni vascolari tra l'organo tributario e le linfoghiandole regionali. L'organo tributario è rappresentato dal complesso P (cellule parenchimali), C (connettivo), S (capillare sanguigno). La catena linfoghiandolare regionale è rappresentata dagli elementi L_1, L_2, irrorati in parallelo tra loro e con l'organo tributario dal sangue del sistema arterio-venoso A-V, attraversati inoltre, con collegamento in serie, dalla linea linfatica *l*, derivata dal connettivo C dell'organo tributario e destinata al sangue venoso di V.

Consideriamo brevemente il significato della connessione vascolare tra C e L.

Al riassorbimento dal connettivo sono aperte due vie al sangue: quella diretta per il capillare sanguigno (da C a V per S); quella indiretta per il vaso e il seno linfatico, il tessuto linforeticolare e il capillare sanguigno della linfoghiandola (da C a V attraverso l, L).

Gli elementi linforeticolari L_1, L_2 ..... risultano scaglionati in serie sulla via linfatica derivata dal connettivo; sono invece irrorati in parallelo dalla stessa circolazione sanguigna che irrora il territorio tributario, rappresentata dalla circolazione sanguigna generale. Le linfoghiandole quindi si possono pur esse immaginare come un sistema di tre camere, in cui la prima camera, invece che dagli elementi parenchimali P, è costituita dalla corrente linfatica l ed è delimitata dalla camera intermedia linforeticolare L per opera delle formazioni parietali dei seni linfatici.

Dunque il tessuto linforeticolare che costituisce il così detto parenchima di ogni linfoghiandola si può in certo senso considerare come una *replica della camera intermedia connettivale del territorio tributario* in quanto costituisce una concamerazione interposta tra le cellule parenchimali P e il sangue mediante la derivazione linfovascolare dal connettivo.

Già queste semplici considerazioni, che potrei dire di grossolana architettura, mettono in evidenza per la linfoghiandola una situazione che veramente pare alludere a una posizione di rincalzo rispetto al connettivo del territorio tributario.

Vorrei ora paragonare nei due termini che ho posto a riscontro quelle caratteristiche che definiscono la «camera connettivale» come «organo di purificazione» e come «campo di battaglia dell'infiammazione» (Schade).

Si tratta di proprietà funzionali che, per il connettivo lasso in genere, sono fondamentalmente localizzabili in alcune componenti istologiche:

1) **Presenza di fibre collagene.** — Se, sotto il predominio di criteri basati unilateralmente su rilievi morfologici, alle fibre collagene si attribuivano tempo fa quasi esclusivamente proprietà meccaniche, ora, specialmente per merito di scuole fisiopatologiche, si è riconosciuto loro la dignità di fattori del ricambio intermedio, essenzialmente in quanto paiono sostenere grande parte nella protezione umorale dell'organismo contro la saturazione da acidi (Schade); e dal punto di vista puramente morfologico sono note le osservazioni di Ernst sull'aumento rapidissimo della basofilia tintoriale degli elementi fibrillari del derma, l'aumento cioè della loro acidità attuale, nelle prime ore dell'infiammazione provocata sperimentalmente.

2) **Presenza di cellule note come dotate di elevato ricambio,** cioè in sostanza, di cellule a elevata attività digestiva.

In prima linea figurano qui le cellule a potenzialità istiocitaria. Lasciando da parte la questione se queste siano da considerare geneticamente univoche, o se non rappresentino piuttosto, come si tende a credere modernamente da scuole diverse (Maximow, Levi, Ehrich e altri), atteggiamenti funzionali contingenti di cellule di origine multipla, intendo comprendere in esse semplicemente tutte le cellule che in sede connettivale manifestano in misura elevata la capacità di inglobare vitalmente sostanze a diverso grado di dispersione, dalle più piccole micelle colloidali agli elementi di grossolane sospensioni, fino a giungere, per gradi, al processo della fagocitosi.

Sono, queste, strumenti purificatori per eccellenza; esse dimostrano affinità massime anche per sostanze in combinazioni colloidali relativamente stabili, e inglobandole le trasformano fondamentalmente digerendole.

Da questo gruppo strettamente si devono escludere i linfociti come tali, la cui attività istiocitaria è limitatissima; tuttavia, pur non essendo affatto nota la funzione di essi, un punto credo di potere affermare, perchè tutto, come vedremo, parla in quel senso: che anch'essi cioè devono avere parte nei processi della digestione parenterale. Quindi siano di origine locale, come più spesso avviene, o siano immigrati dal sangue, essi pure contribuiscono a caratterizzare il connettivo come organo del ricambio intermedio e dell'infiammazione.

Ciò ci porta a un ultimo gruppo di caratteristiche.

3) **Vascolarizzazione capillare sanguigna,** come apparato di afflusso e di deflusso, quindi, nel caso estremo dell'infiammazione, strumento dell'essudazione come del riassorbimento, occasione infine al passaggio nel connettivo degli elementi morfologici del sangue, dall'emigrazione attiva di globuli bianchi al versamento di raccolte emorragiche: tutti fenomeni usuali nell'infiammazione. Per quanto riguarda i granulociti neutrofili in particolare, non molto si sono mutate le opinioni da quando se ne sono individuate le proprietà battericide e fermentative ossidasiche e proteolitiche, queste ultime efficienti non tanto come funzione vitale, quanto come fenomeno che si attiva con la loro morte.

* * *

Prenderò ora in considerazione la linfoghiandola sul paradigma di questi tre punti che ho a grandi linee prospettato per il connettivo in generale.

I. — L'architettura fibrillare come strumento di filtrazione nella linfoghiandola; gli aspetti morfologici della protezione umorale nei seni.

All'infuori della capsula e delle eventuali trabecole, la linfoghiandola contiene scarsissime fibre collagene. Invece, sia i seni, sia il tessuto extrasinusale proprio dell'organo sono ricchissimi delle note fibre reticolari impregnabili col nitrato d'argento.

E' di ieri la tendenza a distinguere fibre collagene e fibre reticolari con estrema nettezza. Ora questa tendenza va autorevolmente attenuandosi, e, pur riconoscendosi gli ovvi caratteri differenziali, i due ordini di fibre si vedono ora ripresentati in piani più vicini in seguito alla dimostrazione di loro proprietà affini o comuni.

Per quanto riguarda il citato significato di strumenti del ricambio intermedio, riconosciuto per le fibre collagene, poco è stato assodato, a quanto mi consta, per le fibre reticolari. Certamente il fatto della loro

particolare attinenza agli organi a ricambio specialmente attivo induce ad ammettere una loro partecipazione al ricambio dell'organo relativo (Levi), ciò che costituirebbe un argomento in più per ravvicinarle funzionalmente alle fibre collagene.

Se dunque pure a esse spettano processi di purificazione, c'è da attendersi che tanto nei seni come nel tessuto linforeticolare della linfoghiandola esse debbano costituire un elemento in questo senso specialmente sensibile, non solo per la loro ricchezza e finezza, che conducono a un enorme sviluppo di superficie rispetto alla loro massa e allo spazio coperto, ma anche per il fatto che esse pescano in una corrente a ricambio intenso e continuo, mossa dai mezzi della circolazione linfatica; questa scola dai tessuti vitali, e quindi trasporta anche normalmente scorie del loro ricambio, prevalentemente acide; si capisce come proprio il graticcio delle fibre possa avere parte capitale nell'elaborazione della linfa.

Ed ecco come l'azione filtrante delle linfoghiandole, caduta nell'opinione dei morfologi come semplice fenomeno meccanico, per cedere il campo (da Ruppert, Arnold, Ribbert, fino a Hellman, Kageyama e a.) al prevalente giuoco delle cellule di fronte alle sostanze fagocitabili, può rinascere sotto l'aspetto fisico-chimico.

Da tempo tengo desta l'attenzione sulle eventuali manifestazioni morfologiche di quest'ordine di fenomeni, che, se sono logicamente presumibili, se fuori del campo linfoghiandolare sono stati indagati con i mezzi della fisico-chimica, in tutti i campi o quasi della patologia hanno finora poco attirato la considerazione dei morfologi difettando per lo più, nell'opinione di questi, di prove; nel capitolo degli organi linfatici, dove dovrebbero avere importanza singolare, non sono stati mai, per quanto mi consta, neppure nominati.

Risultati specialmente chiari ho ottenuti con l'esperimento.

A un certo numero di conigli (12) ho allacciato alla base un orecchio, con un morbido laccio di gomma rivestito di cotone; cotone veniva introdotto in zaffi compatti nella cavità dell'orecchio, perchè l'allacciatura fosse sostenuta da una contropressione e d'altra parte non provocasse grossolane spiegazzature del padiglione; a tentativi si impara ad applicare il laccio con una tensione tale da produrre ischemia pressochè completa: questa giudicavo soddisfaciente dal raffreddamento graduale dell'orecchio e dal fatto che misure picnometriche dello stesso orecchio, ripetute di ora in ora, non dimostravano alcuna modificazione di volume. A distanza varia di tempo nei diversi animali (da 4 a 14 ore) toglievo il laccio; immediatamente l'orecchio incominciava a riscaldarsi e a tumefarsi; sempre con misure picnometriche seguivo la curva di questo aumento, che in uno dei due giorni successivi alla slacciatura raggiun-

geva il suo massimo, pari di solito a più del doppio, talvolta a più del triplo del volume di partenza.

Si tratta fin qui, con qualche accorgimento in più, del vecchio esperimento di Conheim. Esso si trova, in termini moderni e magistrali, commentato da Rondoni.

Orbene da esso io ho inteso prendere lo spunto per aggiungervi lo studio della regione linfoghiandolare regionale.

Osservo che in questi estremi sperimentali il liquido responsabile della tumefazione dell'orecchio ha caratteri liminali tra quelli dei trasudati e quelli degli essudati. Misure refrattometriche di esso mi hanno dato risultati molto oscillanti, per lo più però compresi nei valori massimi che si ritengono consentiti per i trasudati. La prova di Rivalta era sempre positiva. L'esame morfologico su striscio dimostrava sempre presenza di globuli rossi e bianchi in scarsa quantità. Si conseguiva così, in breve, un infarcimento ischemico di liquido che certamente doveva corrispondere a una produzione locale di linfa alterata, essenzialmente nel senso dell'acidosi asfittica e di un arricchimento di sostanze proteiche.

Era dunque interessante rilevare che cosa avvenisse nelle linfoghiandole.

E' facile rintracciare le linfoghiandole regionali dell'orecchio del coniglio grazie ai lavori di Ottaviani; tanto più poi quelle corrispondenti a un orecchio trattato come ho detto, le quali, fin dal secondo giorno dalla slacciatura, dimostrano una tumefazione macroscopicamente evidente. Quelle simmetriche, corrispondenti al lato sano, raramente presentano segni di reazione quando l'ischemia non superi le 3 ore, e in tal caso servono di controllo. Tutte venivano fissate in alcool o in alcool-formolo (raccomandabile) per ottenere una sicura coagulazione delle proteine. Quanto ai reperti istologici, riferisco qui brevemente solo quanto interessa, e solo quanto riguarda i 7 animali in cui l'esperimento ha dato quadri perfetti di ischemia completa: così si può presumere di possedere un materiale in cui le variazioni siano prevalentemente da imputare al fattore tempo e in minima misura a differenze occasionali di intensità.

Le alterazioni fondamentali che si riscontrano fin dalla 4ª - 5ª ora dalla slacciatura nelle prime stazioni gangliari regionali sono, per quanto riguarda il lume e le fibre dei seni, le seguenti: dilatazione generale dei seni linfatici; presenza, in rari punti dei seni dilatati, sia periferici che midollari, di un contenuto amorfo finissimamente granuloso o talvolta velamentoso, acidofilo, refrattario alla colorazione di Weigert per la fibrina. Contemporaneamente, in ogni segmento di seno, anche quindi dove manca qualunque contenuto coagulato, si nota tumefazione generale del reticolo dei seni; a quanto si può giudicare dal confronto con

preparati allestiti col metodo Achucarro-Rio-Hortega-Volterra, pare che questa tumefazione riguardi molto meno la trama argentofila che non le cellule del reticolo e i loro prolungamenti sinciziali, che propriamente paiono distesi lungo le fibrille; queste in complesso non manifestano alterazioni in proprio. Con l'ematossilina-eosina e con la miscela di Romanowski-Giemsa la rete reticolo-sinciziale dei seni si dimostra invece globalmente tumefatta, pallida (fig. 2), con acidofilia debole, si può dire diminuita.
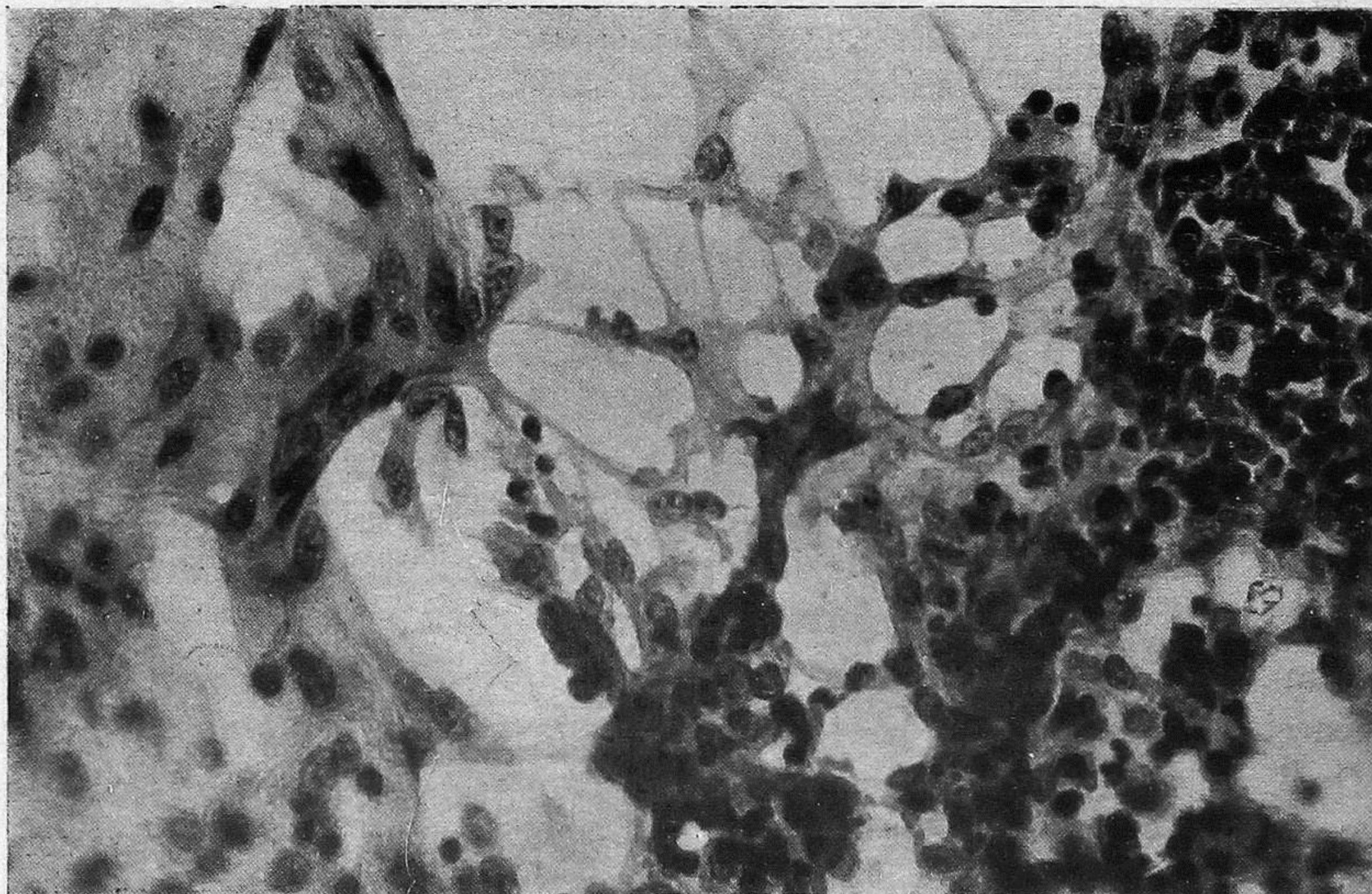
Fig. 2. — Dalle esperienze sul coniglio, VI ora dalla slacciatura dell'orecchio. Settore di linfoghiandola auricolare. A sinistra, connettivo capsulare leggermente edematoso. Al centro, lume di seno linfatico periferico con le maglie del relativo reticolo e i reticoloendoteli tumefatti e pallidi. A destra, tessuto linforeticolare. Coloraz. ematossilina-eosina. Microfotografia con obbiettivo a immersione omog.

Si rilevano inoltre, in qualche punto dei seni, di preferenza in stadi un po' più tardivi (seconda giornata) depositi fioccosi arborescenti granulosi acidofili sul reticolo così tumefatto (fig. 3).

Nel lume dei seni, specialmente in quelli midollari, si trovano costantemente globuli rossi liberi o tra loro conglutinati, ora ben colorabili, ora in ombre.

In seconda giornata compare di solito intensa iperemia della linfoghiandola intiera; le dette alterazioni dei seni, però, precedono l'iperemia.

Sospendo ora la descrizione, che mi porterebbe a considerare le ulte-

riori alterazioni cellulari, di cui mi occuperò nel seguente paragrafo, e mi fermo a commentare il significato dei reperti.

In conseguenza della provocazione ischemica dell'edema dell'orecchio si ha dunque nella linfoghiandola regionale la rapida comparsa, nel lume dei seni, di una linfa da cui, contrariamente a quanto avviene nelle linfoghiandole prelevate dal normale, precipita grande quantità di proteine Weigert-negative, dunque probabilmente appartenenti in preva-
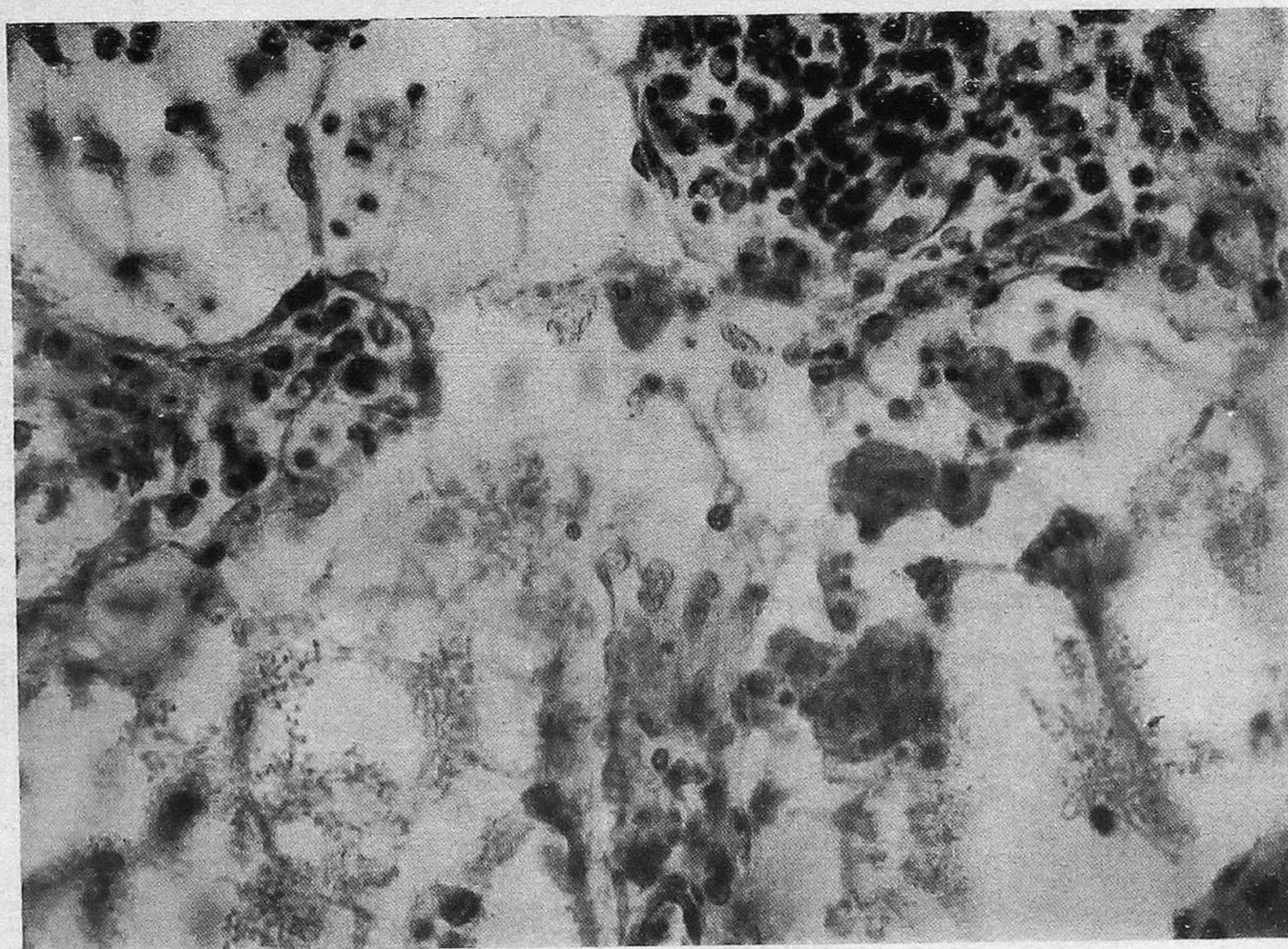
Fig. 3. — Dalle esperienze sul coniglio, II giornata dalla slacciatura dell'orecchio. Settore di linfoghiandola auricolare. Punto di confluenza di seni midollari dilatati; sulle pareti che li delimitano e sul reticolo che li attraversa, si notano reticoloendoteli tumefatti e depositi proteici fioccosi arborescenti; nel lume inoltre gruppi di voluminose cellule reticoloendoteliali globose libere, in attività istiocitaria. Coloraz. ematossilina-eosina. Microfotografia con obb. a immersione omog.

lenza alle quote di proteine a elevata dispersione. Queste sostanze provengono con ogni probabilità dal territorio tributario, non dalla linfoghiandola stessa, in cui condizioni preliminari per un'essudazione autoctona (iperemia) si istituiscono solo più tardi. Allo stesso modo, la presenza dei globuli rossi liberi nei seni midollari non è riferibile in questo stadio a emorragie locali, ma a un trasporto per via linfatica dal territorio tributario, dove esistono condizioni che, indipendentemente da massive emorragie, escluse con il controllo istologico, favoriscono

senza dubbio la sporadica diapedesi di globuli rossi che poi con la linfa confluiscono nelle linfoghiandole.

La coagulazione è di solito grossolanamente distribuita in tutto il lume, e probabilmente è fenomeno secondario alla fissazione con alcool; talvolta però, e specialmente in stadi un po' più avanzati, la coagulazione assume aspetti più ordinati, di flocculazione arborescente sulla sponda e sul reticolo dei seni; ciò pare veramente denunciare un'affinità

Fig. 4. — Da una linfoghiandola polmonare parailare di uomo cinquantenne, morto di broncopolmonite. Seno periferico dilatato, delimitato da reticoloendoteli tumefatti (*re*) e contenente velamenti di proteine Weigert-negative (*p*), globuli rossi (*gr*), rare cellule reticoloendoteliali desquamate in parte in attività fagocitaria (*f*), in parte contenenti pigmento antracotico (*a*). Cellule antracofore fisse si vedono anche nella capsula (*ac*) e nel tessuto linforeticolare (*a l*). Vasi sanguigni (*v*) fortemente congesti.

di superficie tra reticolo e sostanza dispersa, e può ben significare che quando precipitazioni di proteine nell'ambito dei seni si svolgono con una certa gradualità, esse avvengono per deposito sui lati delle maglie reticolari. *La tumefazione* di queste è fenomeno indipendente dalla presenza, nel lume, di qualunque contenuto istologicamente dimostrabile; anzi essa spicca specialmente bene appunto nei segmenti di seno a lume istologicamente vuoto; questo fatto, e la sua grande precocità, mi indu-

cono a riferirla almeno in primo tempo e in parte all'azione di sostanze sciolte non precipitabili, dunque probabilmente a molecole di prodotti metabolici intermedi o finali, o ai loro ioni. Certo la normale acidofilia delle cellule reticolari è diminuita, ed esse hanno un aspetto omogeneamente tumido che fa pensare a un aumento dell'imbibizione.
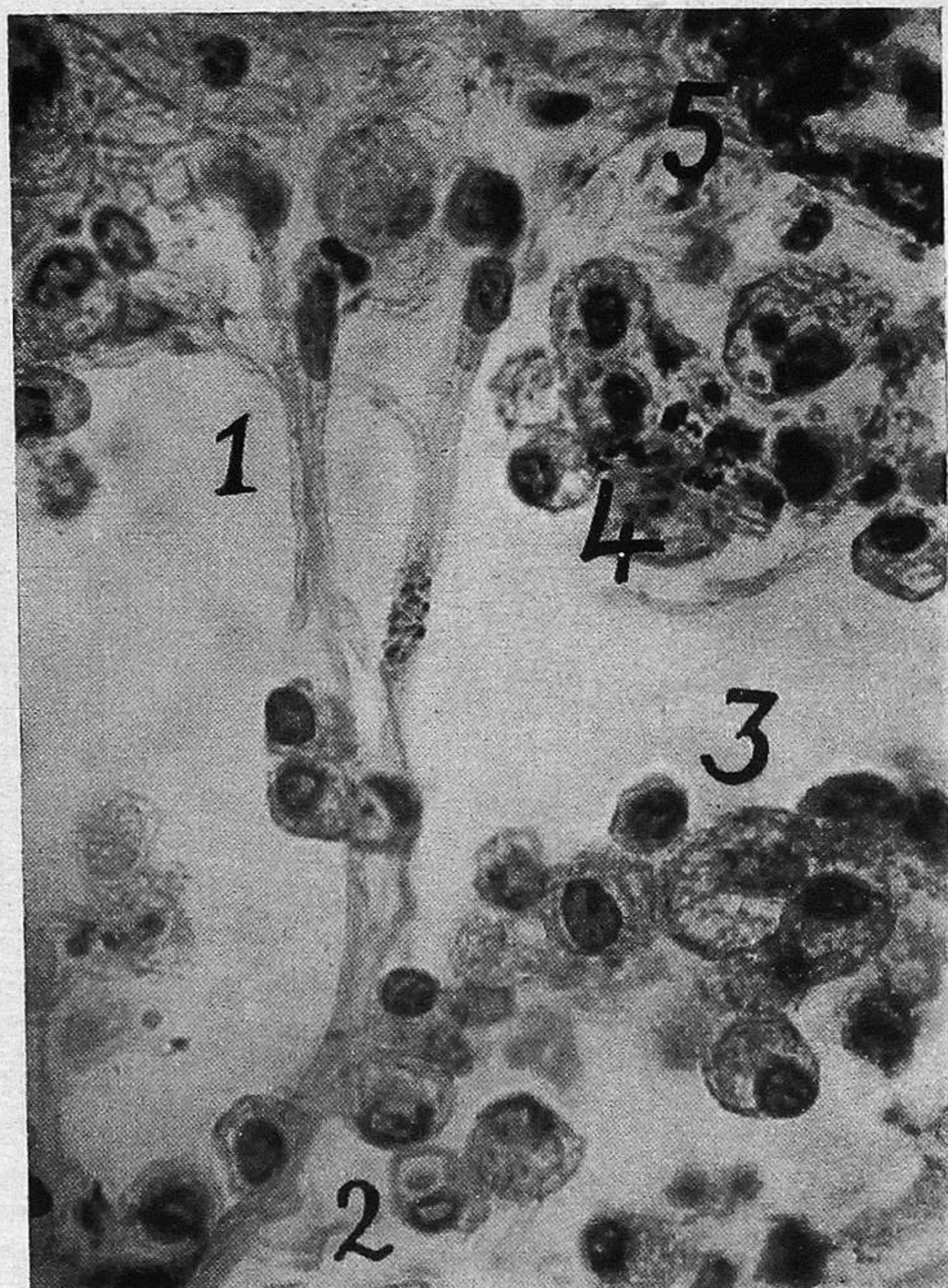
Fig. 5. — Da una linfoghiandola polmonare di uomo di 43 anni, prelevata da un lobo in epatizzazione rossa. Segmento di seno periferico dilatato. Tumefazione degli elementi reticolosinciziali (1). Vivace mobilitazione di cellule reticoloendoteliali; alcune di esse presentano segni di fagocitosi (2), di degenerazione vacuolare (3), o contengono pigmento antracotico (4) in prossimità di depositi antracotici in cellule fisse (5). Coloraz. ematossilina-eosina. Microfotogr. con obb. a immersione omog.

Volendo quindi riprendere il paragone tra quanto avviene nei connettivi in genere secondo Schade da una parte e secondo Ernst dall'altra, possiamo affermare che qualcosa di analogo nelle linfoghiandole si osserva, però forse meno per merito delle fibre, di quanto piuttosto per opera delle cellule che le abitano. A parte rapporti ipotetici di ordine funzionale tra fibre e cellule del reticolo, le prime hanno a ogni modo importanza in quanto come stroma, anche dal solo punto di vista mecca-

nico, condizionano la configurazione stellata e reticolare del sincizio cellulare dei seni, derivandone un grandissimo sviluppo in superficie del citoplasma, condizione senza dubbio favorevole alla sensibilità dell'apparato, appunto in quanto è considerabile come potenzialmente protettivo.

Ma ciò che più conta è la dimostrazione, che mi pare di aver data con mezzi morfologici, della natura di questa protezione: la tumefazione con diminuzione dell'acidofilia può significare un processo di tamponamento
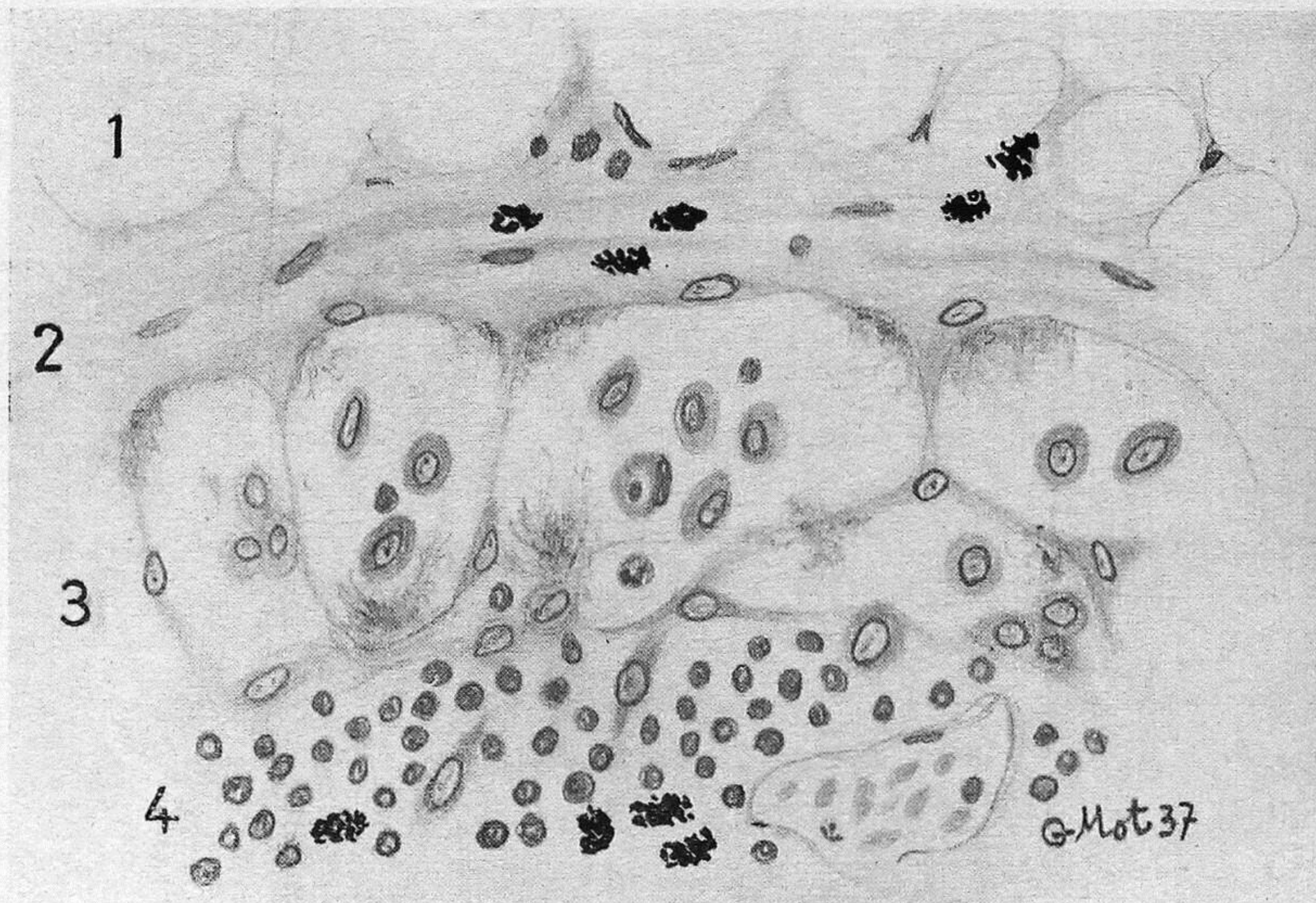
Fig. 6. — Da una linfoghiandola polmonare di uomo di 34 anni, prelevata da un lobo in epatizzazione avanzata. Segmento di seno periferico dilatato contenente depositi di proteine flocculate sulle pareti, e cellule reticoloendoteliali desquamate, tumefatte, in parte in attività fagocitaria. 1, tessuto adiposo pericapsulare; 2, capsula; 3, seno; 4, tessuto linforeticolare.

contro l'acidificazione della linfa; inoltre l'architettura reticolare dell'insieme è di per sè, per puri caratteri fisici, favorevole alla precipitazione, sulla sponda delle sue maglie, delle proteine colloidali che eventualmente vengano convogliate con la linfa.

Ci si può domandare ora se qualche cosa di analogo sia dimostrabile nell'uomo. Posso fin d'ora dire di sì. Si osservino le illustrazioni 4, 5, 6.

La fig. 4 rappresenta un segmento di seno periferico di linfoghiandola polmonare parailare in uomo cinquantenne morto di broncopolmonite: si

noti il tenue velo di essudato proteico che lo occupa parzialmente, insieme con rari istiociti liberi tumefatti, in parte in attività fagocitaria.

La fig. 5 riproduce alcuni elementi reticolo-endoteliali di seno periferico dilatato in linfoghiandola polmonare prelevata da un lobo in recente epatizzazione lobare, in uomo di 43 anni, morto di polmonite; si noti la rilevante tumefazione del complesso reticolo-sinciziale e la vivace mobilitazione istiocitaria.

La fig. 6 illustra un reperto, relativamente raro nell'uomo, di essudato proteico flocculato, con reazione istiocitaria, in un seno di linfoghiandola polmonare prelevata da lobo in epatizzazione avanzata in uomo di 34 anni, morto in 8ª giornata di polmonite. Colorazione ematossilina-eosina-Weigert per la fibrina. La sostanza proteica flocculata non prende il Weigert.

In definitiva credo quindi logico pensare che i fatti dimostrati sperimentalmente abbiano portata generale.

Ecco dunque come riprende corpo l'antica *concezione dell'azione filtrante della linfoghiandola,* anche indipendentemente dal fenomeno strettamente inteso dell'inglobamento istiocitario. Un'interpretazione più vicina alle moderne acquisizioni della fisico-chimica naturalmente disimpegna il concetto di filtro dalla semplice considerazione della larghezza delle maglie.

Ora, prima di continuare la discussione, ritorno al rilievo dei reperti, per quanto riguarda altri mezzi che si possono considerare protettivi.

II. — Alterazioni e mobilitazione delle cellule dei seni e significato istiocitario di esse; contenuto cellulare dei seni in reazione.

La notata tumefazione delle cellule della sponda dei seni, di fronte a una linfa abnormemente ricca di proteine, denuncia pure, con grande probabilità, un inglobamento di esse da parte delle cellule stesse.

A ogni modo la tumefazione può raggiungere proporzioni molto cospicue. Già nella prima giornata dei descritti esperimenti, parte di queste cellule si vede liberata dalle connessioni stromali, natante nel lume. Il corpo cellulare è allora globoso, sempre tumefatto, per lo più in misura anche maggiore di quanto non si osservi nelle cellule fisse; comunque colorato ha trasparenza fosca. Nei seni midollari, dove è costante il reperto di globuli rossi liberi, è pure costante il reperto della fagocitosi di questi per opera di quelle cellule libere. Contemporaneamente, si osserva un aumento numerico delle cellule fisse sulle pareti e sulle fibre dei seni; dove queste sono ricoperte dalle descritte deposizioni

flocculari arborescenti, si può osservare una disposizione a grappoli delle cellule fisse, quasi una colonizzazione (v. ancora fig. 4).

Intanto nelle cellule libere, contengano o no manifeste inclusioni fagocitarie, compaiono alterazioni che io non esito a qualificare secondarie: in primo luogo, oltre all'aspetto fosco, una reazione di nuovo più acidofila del citoplasma; inoltre la presenza di vacuoli, per lo più multipli e disuguali, anche voluminosissimi (due, tre volte il volume nucleare). In piccoli campioni di organo prelevati a parte, e trattati per la dimostrazione dei grassi col Sudan III, le cellule dei seni si vedono anche contenere piccole e rare goccioline di grasso.

Infine, si hanno chiari segni di degenerazione nucleare e di disfacimento finale del citoplasma nel lume del seno.

In sostanza, e qui si conclude per ora la parte originale delle mie esperienze, le modificazioni della linfa che si conseguono con l'ischemia nell'orecchio sono adeguate a suscitare nelle linfoghiandole regionali una reazione istiocitaria, in tutta la scala delle sue manifestazioni acute.

* * *

Dunque ritornando al paragone con i concetti di Schade, vediamo che le cellule a potenzialità istiocitaria si trovano nelle linfoghiandole rappresentate dalle stirpi, per così dire, più schiette; cioè dalle cellule reticolo-endoteliali, che vivono e proliferano sulla sponda della corrente linfatica, sia nei seni, sia nel tessuto linforeticolare. La loro presenza come cellule fisse a sede abituale è anzi caratteristica dei «luoghi — come osservano Schneider e Widmann (pag. 22) — dove anche fisiologicamente si verifica una digestione».

Questo è il capitolo meglio noto della morfologia e della fisiopatologia linfoghiandolare. Punto oscuro è ancora il rapporto tra cellule reticolo-endoteliali e fibre. A ogni modo, se anche va ora attenuandosi (v. p. es. Levi) la rigidità della primitiva concezione di Aschoff, che allude a una coesistenza quasi obbligata degli istiociti con lo stroma reticolare, è verosimile tuttavia che il trovarli squisitamente associati in alcuni organi a particolare differenziazione (linfoghiandole, milza, fegato, ecc.) abbia il significato di un certo legame, probabilmente più funzionale che genetico.

Mancano del resto definizioni più precise.

I fisiopatologi della scuola di Schade ritengono che le cellule reticolo-endoteliali abbiano il compito di purificare le fibre reticolari dalle scorie a cui queste si legano, e ciò in forza della loro facoltà di assumere dalle sostanze proteiche materiali su di queste adsorbiti. Ciò però, anche se è esatto, non è probabilmente tutto. In favore di questo fenomeno stanno senza dubbio gli aspetti morfologici da me dimostrati della colonizza-

zione delle fibre da parte delle cellule proliferanti, quando sulle maglie del reticolo si rilevano depositi proteici flocculati. Ma altri aspetti rendono verosimile che l'attività inglobante delle cellule si esplichi non solo mediante la fibra, ma anche direttamente sulla fase dispersa nei liquidi circolanti (v. specialmente Stheeman). Come a questa interpretazione del fenomeno del «catarro dei seni» corrispondano i quadri morfologici più usuali, risulta con particolare chiarezza dalla trattazione di Nordmann (primo lavoro, pag. 177).

***

Problema molto più oscuro, e che finora pare concedere poche speranze di adeguata risoluzione, è quello della funzione dei linfociti nella linfoghiandola: già ne ho accennato in passato; molti ricercatori se lo sono proposto e tutti si può dire hanno dichiarato di non poter dare alcuna netta risposta (Marchand, Aschoff, Gossmann, Oeller, Nordmann, v. Albertini, Wätjen, Jeckeln, Ehrich, ecc.).

Ipotetiche azioni fermentative lipolitiche (Poulain, Fiessinger e Marie, Bergel e a.), proteolitiche (Aschoff, Uchino e a.) sono state sottoposte a riprova con risultati per lo più incerti, talvolta positivi, spesso contradditori. Nè più soddisfacienti si possono dire le ricerche morfologiche, ormai numerose, su linfoghiandole poste in diverse condizioni sperimentali di riassorbimento, per via enterale o parenterale.

In sostanza siamo fermi a non potere definire le ormai antiche affermazioni di Marchand: egli aveva genericamente notato che, mentre l'apporto in un tessuto di sostanze proteiche estranee all'organismo dà luogo a reazione prevalentemente leucocitaria, l'accumulo invece di sostanze degenerate da proteine proprie dell'organismo, darebbe luogo a reazione linfocitaria.

Ciò non è certamente esatto nè in modo assoluto nè in modo generale — ora si potrebbe prendere in maggior considerazione il sistema reticolo-endoteliale (per le linfoghiandole v. Fahr e specialmente Kuczynski) — ma mi pare a ogni modo sufficiente a indirizzarci nell'interpretazione del linfocita come strumento della digestione parenterale, e sopratutto a difenderci da certe concezioni rinunciatarie, come quella di Oeller, che considera i linfociti quasi come una scoria della cellula reticolare, e la loro produzione non tanto compito primario dell'apparato linfatico, quanto conseguenza sintomatica secondaria delle sue funzioni (p. 1084).

Oeller stesso del resto avverte una grave obbiezione alla sua interpretazione negativistica nella fine regolazione del numero dei linfociti, che è assicurata dall'organismo. Ma uno spunto di verità nella sua interpretazione si trova nell'affermazione che l'iperplasia linfocitaria nella

linfoghiandola è secondaria all'iperplasia delle cellule reticolari: ciò è constatazione comune di qualche altro autore, che in ricerche sperimentali sulla linfoadenite ha rilevato in casi particolari una reazione linfatica consecutiva alla reazione istiocitaria (così Ehrich nelle reazioni linfoghiandolari provocate con benzolo o con trementina; così Nishii, confermato da Wätjen e Eilers, in infezioni stafilococciche); v. Albertini vede la trasformazione epitelioide (cioè istiocitaria) dei centri c. d. germinativi, in seguito a lesioni da raggi Röntgen, in veste di «substrato» alla rigenerazione linfatica; qualcosa di analogo è stato rilevato da Jeckeln; e la questione del resto è vista nel senso di un rapporto genetico tra cellula reticolare e linfocita dagli ematologi unitaristi.

Nel campo della patologia umana, tratterò tra breve in altro lavoro, inteso a dimostrare l'evoluzione dei depositi antracotici nelle linfoghiandole mediastiniche, come a una florida mobilitazione istiocitaria sulla sponda dei seni segua sempre una proliferazione corticale, nelle immediate adiacenze di questa sponda, mista di cellule reticolari e linfocitarie.

Nel complesso dunque mi pare di poter affermare che un rapporto tra attività e proliferazione degli istiociti da una parte, e funzione e iperplasia dei linfociti dall'altra, sia sempre ancora non solo degno di studio, ma verosimilmente sostenibile. Mi importa far notare come convenga guardarsi, per non aumentare gli equivoci, dal confondere rapporto funzionale con rapporto genetico, in quanto la collaborazione tra linfocita e cellula ad attività istiocitaria giustifica la coesistenza dei due ordini di cellule indipendentemente dalla questione se l'elemento reticolo-endoteliale a capacità istiocitaria sia o no identificabile con la cellula indifferenziata capostipite della serie linfatica.

Se dovessi esprimere la mia impressione, ricavata da una esperienza che comincio a ritenere sufficiente, l'osservazione che mi è familiare del concatenarsi di un incremento della funzione istiocitaria dei seni con una successiva e adiacente iperplasia linfocitaria mi parrebbe probabilmente da interpretare come una sequenza di processi digestivi in serie, nel senso che i linfociti vengano mobilitati per un'elaborazione dei prodotti di coda della digestione istiocitaria.

La «questione del linfocita» si è, secondo me, per un'impostazione viziata, troppo strettamente legata con la «questione del nodulo linfatico»; confermo la mia convinzione, già affermata, che l'importanza del nodulo linfatico sia stata sopravalutata per quanto riguarda non solo la linfopoiesi, ma tutta la fisiopatologia linfoghiandolare.

La primitiva concezione della esclusiva funzione germinativa del centro del nodulo, intesa rigidamente non tanto da Flemming suo fondatore, quanto dai suoi seguaci, ha subìto molti temperamenti dopo il

colpo portato da Hellman, con lavori importanti ma non esenti dal resto da pecche estremistiche. Già ho riferito estesamente il dibattito, e avrò occasione di ritornarvi. Di massima, per quanto ho osservato, mi associo su questo punto alla concezione per così dire temperata, che si va sotto diversi aspetti diffondendo, e che è stata formulata, con molti punti in comune, tra i primi e con particolare chiarezza, da Aschoff e da Nordmann: i linfociti possono nascere in ogni punto del tessuto della linfoghiandola; particolarmente favorevoli sono i *punti prediletti dall'irrorazione sanguigna;* tra questi in prima linea sono da considerare i centri dei noduli.

L'argomento del nodulo linfatico, così inteso, ci introduce nel campo della vascolarizzazione sanguigna, che ho proposto in principio come terzo punto di caratterizzazione della linfoghiandola come organo di riassorbimento regionale.

III. — Il fattore vascolare sanguigno nel riassorbimento linfoghiandolare.

Per quanto riguarda il nodulo linfatico, mentre quasi tutti gli autori sono inclini a riconoscergli, da Flemming in poi, una particolare irrorazione sanguigna, nessuno prende questa, secondo me, in adeguata considerazione, tanto più in paragone con l'esuberanza delle classificazioni della regione centronodulare che riempiono la letteratura specialmente tedesca, e sono fondate quasi esclusivamente su aspetti morfologici e relative interpretazioni genetiche citologiche. Orbene, con criteri anche puramente morfologici, io posso fin d'ora affermare, sulla base di vasto materiale anatomo-patologico e sperimentale, che tutto l'albero vascolare della linfoghiandola dimostra note di particolari differenziazioni, specialmente in quanto riguarda la permeabilità, in condizioni patologiche, a distinti materiali essudatizi; questi caratteri variano di segmento in segmento, e costituiscono buoni argomenti per definire appunto la zona arteriosa e capillare centronodulare come sede elettiva di apporto ematogeno, in contrapposto con le zone vascolari prevalentemente venose extranodulari, sedi elettive del riassorbimento sanguigno.

Per i segmenti arteriosi centronodulari, di cui avrò occasione di trattare più ampiamente in altra sede, mi pare di potere intanto confermare, salvo alcune semplificazioni, le fondamentali disposizioni istologiche descritte da Jäger e v. Hueck nei noduli della milza; in molti punti esse del resto concordano con le asserzioni di v. Albertini.

I segmenti venosi extranodulari in parte sono morfologicamente identificabili con i plessi venosi descritti specialmente da W. Schultze, che li interpreta essenzialmente come emissari di smaltimento dei linfociti neoformati, e in genere

come dotati di particolari caratteristiche di permeabilità (v. anche v. Albertini, Ehrich). Gli istologi, di fronte al reperto frequente di linfociti nei seni, sono in genere piuttosto inclini a vedere in questi la via del rifornimento linfocitario dell'organismo. Rilievi di fisiologia depongono invece per uno smaltimento almeno parziale per la via diretta delle vene: Schumacher ha contato linfociti in maggior numero nel sangue venoso che non nel sangue arterioso linfoghiandolare; è nota del resto l'esperienza di Biedl e Decastello che allacciato nel cane il dotto toracico videro ridursi il numero dei linfociti nel sangue, ma in modo effimero. Per cui insigni autori (p. es. Braus, Hirschfeld) ritengono di dovere ammettere la duplice via dell'immissione in circolo dei linfociti dalle linfoghiandole, quella della linfa e quella del sangue.

Io ho esaminato a questo scopo le linfoghiandole di alcuni feti a termine e di neonati, normali, morti rapidamente durante il parto per cause traumatiche, e ho raccolto qualche interessante risultato. In sostanza confermo il reperto della frequente presenza nei seni linfatici di linfociti con i caratteri morfologici della normale maturità. Inoltre però ho riscontrato come frequente una singolare ricchezza di linfociti nelle vene collettrici dell'ilo, ricchezza che spicca tanto più dal paragone col sangue contenuto nelle vene del connettivo lasso adiacente. In questi piccoli organi di feto e di neonati il rilievo è particolarmente facile e sicuro; per cui mi pare che anche l'istologia possa portare il suo contributo alla opinione della duplice via dello smaltimento linfocitario linfoghiandolare.

In sostanza a me importa affermare che la rete venosa linfoghiandolare pare particolarmente idonea a un riassorbimento diretto. Questo inoltre parrebbe essere per così dire giustificato dalla probabile esistenza di una corrente liquida avviata dai seni al tessuto linforeticolare attraverso la parete dei seni, corrente alla quale non si saprebbe vedere altro sfogo se non quello del sangue che irrora la linfoghiandola.

D'altra parte, si consideri il grande sviluppo della rete dei capillari prevenosi linfoghiandolari in confronto con l'esilissimo albero arterioso (Calvert, Heudorfer) che lo alimenta da parte della circolazione sanguigna.

Quadri particolarmente istruttivi, tali da stare alla pari con i migliori preparati per iniezione, del resto così difficili da riuscire in questo campo, si ottengono da sezioni per congelazione di linfoghiandole iperemiche, colorate semplicemente con ematossilina-eosina, fotografate con filtri di luce adatti a mettere in risalto i globuli rossi. Si esamini la fig. 7: si tratta di una linfoghiandola polmonare in territorio polmonitico in piena epatizzazione (uomo di 19 anni, polmonite in 5ª - 6ª giornata); in *c* si ha il centro chiaro di un nodulo linfatico; i piccoli punti *a* corrispondono alle sezioni trasverse di capillari arteriosi centronodulari; si noti l'enorme differenza di diametro e di sviluppo rispetto ai plessi capillari venosi a largo letto *v* che fiancheggiano il seno linfatico *sl*, dove è raccolta grande quantità di essudato prevalentemente leucocitario.

E' questo un aspetto comunissimo, pronto a regredire col risolversi

del processo; è ben probabile che attraverso la parete di questi vasi avvengano degli scambi, e specialmente nel senso venoso del riassorbimento, non dico in queste transitorie condizioni di abnorme congestione, condizioni che io ho scelto in quanto valgono a metterli in evidenza, ma nelle condizioni di irrorazione fisiologica.

Certo quando i capillari prevenosi sono così congesti è facile anzi notare immagini che depongono da parte loro piuttosto per un'essudazione, più o meno amorfa (proteine omogenee o granulose, raramente
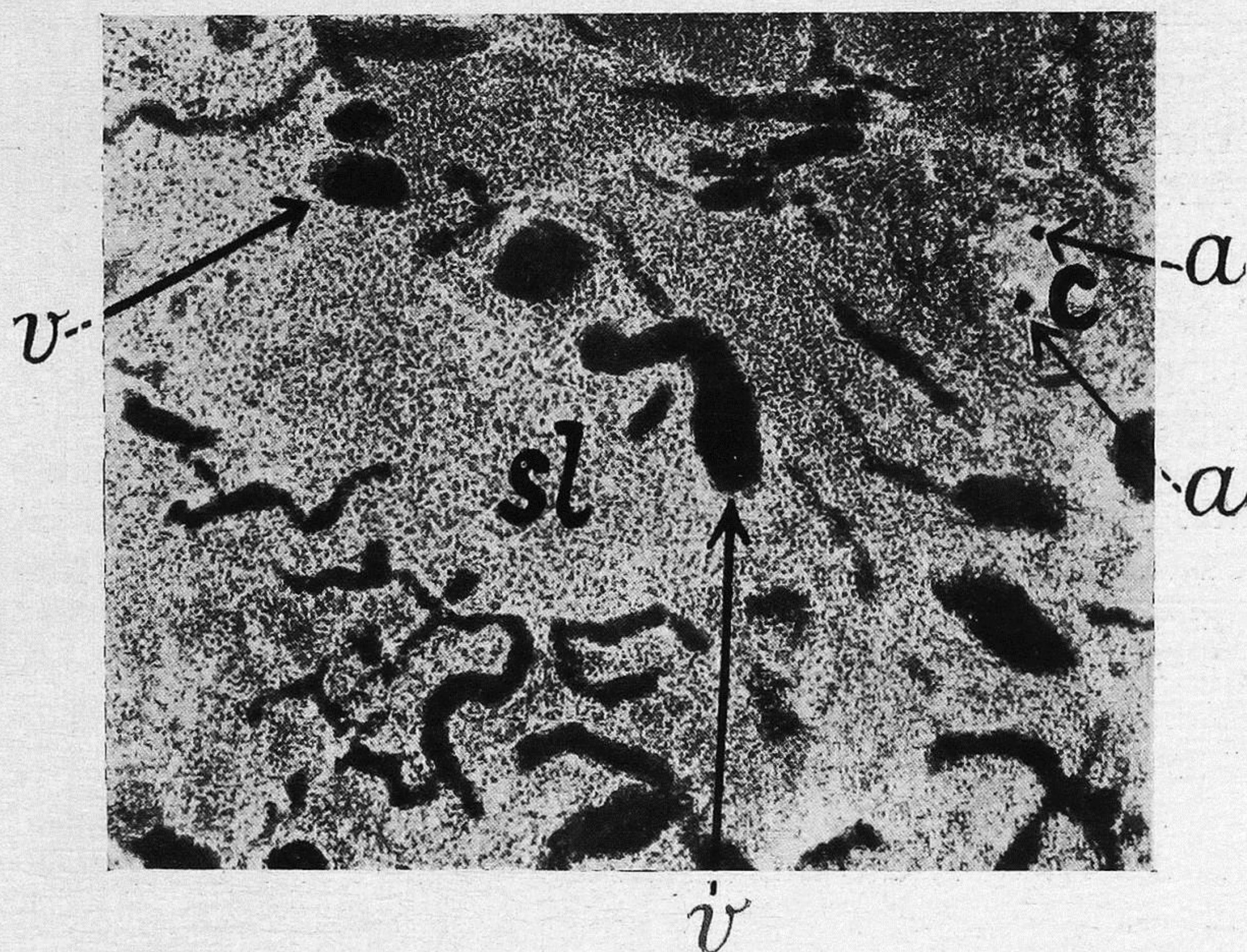
Fig. 7. — Da una linfoghiandola polmonare di uomo di 19 anni, prelevata da lobo in epatizzazione grigia. Spiegazione nel testo. Microfotografia a debole ingrandimento.

reticolate Weigert-positive), più o meno ricca di elementi formati leucocitari; essudazione che può raccogliersi tanto nei seni, quanto nel tessuto linforeticolare extrasinusale.

In generale posso però dire che le gravi essudazioni proteiche, e tanto più le fibrinose, non sono molto frequenti nelle linfoghiandole corrispondenti a territori infiammati; e parallelamente anche i granulociti difficilmente assumono parte rilevante nei processi di risoluzione della reazione linfoghiandolare. Per quanto riguarda i citati depositi proteici precoci intrasinusali, di carattere prevalentemente sieroso, spesso sono

accompagnati da notevole essudazione leucocitaria, non tanto in quelle esperienze sul coniglio, quanto in processi analoghi osservabili nell'uomo. Onde in complesso è presumibile che anche il granulocita oltre al predominante istiocita, abbia parte usuale nel processo reattivo linfoghiandolare, che io intendo sostanzialmente come digestivo, secondo il concetto dalla digestione parenterale, su cui ritornerò più avanti; parte usuale, dico, non però così rilevante come parrebbe risultare dalle descrizioni di Nordmann, che forse sono dominate da rilievi di carattere eccezionale. E' questo un campo in cui non bisogna stancarsi di arricchire indefinitamente la casistica.

Considerazioni conclusive sulla natura del riassorbimento linfoghiandolare e sul significato della linfoghiandola in condizioni normali e patologiche

Posti questi elementi basilari, torniamo alla interpretazione per così dire unitaria della linfoghiandola.

Essa si definisce dunque come organo costituito da una trama fondamentale reticolare abitata da cellule reticolo-endoteliali e da cellule linfatiche (tessuto linforeticolare di Kohn) e irrorato da due sistemi circolatori distinti, quello linfatico, in quanto derivato da un dato territorio, e quello sanguigno, in quanto parte della circolazione generale; entrambi condotti da una canalizzazione le cui pareti, per la loro sottigliezza, per il loro grande sviluppo, per la loro struttura sinusoidale alludono a particolari attitudini agli scambi col tessuto che li ospita.

Questi fatti, considerati insieme con quanto si è rilevato sulla probabile azione deacidificante della trama fibrillo-cellulare del reticolo, e sull'azione digerente delle cellule mobilitate in senso istiocitario, pongono la linfoghiandola in primo piano nella funzione metabolica elaboratrice dei liquidi che scolano dalla regione tributaria, prodotti intermedi del suo ricambio normale o eventualmente alterato.

Che attorno a questa funzione si imperni il significato fondamentale della linfoghiandola è convinzione raramente formulata, che però talvolta si induce dai cenni di disparati autori, e tende a completare la vecchia concezione della linfoghiandola come organo di arresto o tutt'al più di neutralizzazione di sostanze estranee o nocive.

Così già Bésançon e Labbé, pur tenendo unilateralmente in considerazione l'azione battericida leucocitaria, che in verità nella linfoghiandola mi pare sostenere una parte affatto secondaria, parlano di assimilazione per opera del ganglio, inteso come « continuazione del connettivo ».

Oeller accenna all'iperplasia linfatica corrispondente a riassorbi-

mento di scorie (pag. 1087), e alla funzione di protezione e di filtrazione linfoghiandolare come caso speciale di digestione parenterale.

Anche Poulain in antiche osservazioni sul contenuto grassoso delle linfoghiandole era portato ad attribuire a queste « mansioni di regolazione » sul ricambio dei grassi; concetto comune ad altri ricercatori della stessa epoca sviluppati in seguito specialmente da Stheemann.

Nordmann ritiene il catarro dei seni espressione di elevato ricambio nella corrispondente regione del corpo (pag. 199 - 200).

Alcuni autori (da noi Pozzan) hanno considerato le linfoghiandole in quanto fattori dell'emocateresi, cioè del ricambio emoglobinico. A questo proposito Fahr, nel suo noto lavoro sull'ilo del fegato, con felice espressione definisce le linfoghiandole di quella sede come « strumenti ausiliari del ricambio emoglobinico ».

Schulmann distingue nelle linfoghiandole il « sistema follicolare » dalle « vie linfatiche », in quanto il primo è in più stretto rapporto con la circolazione generale — e quindi specialmente risponderebbe alla reazione generale dell'organismo — mentre nelle seconde si ripercuote e si prolunga « la reazione cellulare che si osserva nel territorio di origine ».

Ehrich basandosi sui classici lavori di Bésançon e Labbé, di Manfredi e collaboratori, e di altri autori di quel tempo, parla espressamente di digestione parenterale linfoghiandolare come via alla formazione di sostanze di difesa.

Effettivamente una ormai antica tradizione, se pure alquanto povera di prove, vuole assegnare agli organi linfatici (bibl. in Hellman, p. 380 e segg.) la funzione di elaborazione di anticorpi. Orbene, se anche non si possono dire definiti gli studi modernamente intrapresi per l'identificazione di antigeni e anticorpi in sostanze complesse probabilmente colloidali (v. in Schneider e Widmann, pag. 85), e tanto meno si possano dire identificate le reazioni immunitarie che legherebbero quelle sostanze, basta per altro questo accenno a far pensare che l'eventuale azione immunitaria delle linfoghiandole rientri nella loro funzione di intermediaria elaborazione di sostanze ad apporto linfogeno, o che almeno i due ordini di funzioni non possano essere trattati distintamente.

Ma al di sopra di tutte queste questioni particolari, nate sporadicamente, e indipendentemente da una interpretazione organica, si impone una domanda fondamentale.

Se la linfoghiandola è organo situato in derivazione dal connettivo per l'elaborazione intermediaria di sostanze che dal connettivo defluiscono al sangue, quali sono queste sostanze che richiedono la mediazione della linfoghiandola in confronto con quelle che più direttamente possono passare dal connettivo ai suoi capillari sanguigni?

Questo capitolo non è ricco di ricerche e neppure, in verità, di acquisizioni sicure.

Essenzialmente la risposta dovrebbe indirizzarsi in uno dei due sensi seguenti: o si tratta di sostanze qualitativamente differenti, inadeguate cioè a superare la parete dei capillari sanguigni del connettivo, sostanze che accumulandosi nella così detta camera intermedia vengono convogliate da questa alle linfoghiandole, le quali le elaborerebbero e le renderebbero adeguate alla circolazione sanguigna; oppure si tratta in linea di massima di quelle stesse sostanze che caratterizzano gli scambi diretti dal connettivo al sangue, le quali, per un'apparatura paragonabile a quella di un «troppo pieno» o di una «valvola di sicurezza», vengono con particolare prontezza smistate in quanto sono poste a contatto degli strumenti d'elaborazione linfoghiandolare, particolarmente sensibili, ma essenzialmente gli stessi rispetto a quelli propri del connettivo.

In favore di questa seconda ipotesi ho raccolto parecchi argomenti: anzitutto morfologicamente si individuano nei due ordini di organi, connettivo e gangli linfatici, formazioni elementari atte alla protezione umorale essenzialmente non dissimili; nella linfoghiandola si ha una differenziazione che più che citologicamente qualitativa è di architettura e di quantità: canalizzazione, e quindi pronto ricambio, della linfa; ricchezza particolare di cellule attivabili nel senso istiocitario; grande sviluppo della superficie di contatto tra queste e quella, ecc.; disposizioni che alludono a un'efficienza attuale di funzioni che nel connettivo tributario sono piuttosto potenziali. Ciò che fondamentalmente pare possa rappresentare, rispetto agli analoghi elementi del connettivo, quasi un apparecchio di reazione a soglia più bassa di fronte ai medesimi stimoli, essenzialmente un organo di elaborazione, cioè di digestione, che, a parità di certe sostanze da elaborare, si metta in opera di fronte a concentrazioni meno elevate.

Tutte le acquisizioni più solide della dottrina del sistema reticoloendoteliale mi paiono in buono accordo con questa concezione.

E a essa implicitamente parrebbero accordarsi coloro che parlano di linfoghiandole come di organi «fisiologicamente infiammati» (Rössle, Gerlach): espressione paradossale ma istruttiva, derivata direttamente dall'interpretazione dell'infiammazione come digestione parenterale aumentata.

Ciò del resto non mi pare assolutamente in opposizione con quanto ho presentato aprioristicamente come concezione opposta, e che si potrebbe chiamare della specificità del riassorbimento linfatico: una specificità potrebbe sempre esistere nel senso quantitativo relativo, specificità

quindi usuale per sostanze i cui valori di concentrazione nella norma siano sottoliminali per l'elaborazione locale nell'organo tributario, sopraliminali per l'elaborazione linfoghiandolare regionale.

* * *

A una specificità del riassorbimento linfatico paiono appellarsi i sostenitori della nota teoria fisiologica che esclude che i succhi normali del connettivo contengano sostanze proteiche, teoria che fa capo specialmente a Starling e che è oggi rappresentata, con qualche temperamento e con moderni perfezionamenti, specialmente dalla scuola di Krogh tra i fisiologi, da Rössle tra i patologi, da Eppinger tra i clinici.

Dato che è molto difficile non ammettere che sostanze proteiche pervengano nel connettivo anche solo come prodotti del normale catabolismo dei parenchimi, dato che la linfa contiene sempre sostanze proteiche, in ossequio alla concezione della natura prevalentemente dialitica della membrana rappresentata dalla parete dei capillari sanguigni, si viene naturalmente a considerare il capillare linfatico come permeabile alle sostanze proteiche, e lo si interpreta come specificamente designato a eliminarle (Eppinger). Non è opportuno che mi addentri qui in questo interessante campo di dibattito, che ha dato luogo, oltre che a molte chiacchiere, a elegantissime esperienze e a singolari acquisizioni. Si sa a ogni modo che quest'ordine di concezioni sta prendendo piede anche in capitali questioni di morfologia (Rössle, Eppinger e rispettivi collaboratori). E io devo qui subito notare le dirette attinenze col problema della linfoghiandola, in termini che non mi consta siano stati da nessuno definiti.

Si deve rilevare intanto che se, come ho dimostrato avvenire in condizioni patologiche e come è probabile avvenga in adeguate proporzioni nella norma, l'assunzione di sostanze proteiche dal connettivo rappresenta uno dei compiti dell'apparato linfatico regionale, ciò non può essere tutto.

Infatti, nessun carattere essenziale distingue l'albero linfatico mesenterico da quelli pertinenti a regioni diverse, per esempio periferiche: si vedano per questo le importanti definizioni di Nordmann; esso non è del resto che una delle radici del dotto toracico; sarebbe assurdo distinguerlo troppo nettamente dalle frazioni affluenti da altre regioni.

Ora è noto che la linfa dell'albero collettore mesenterico non raccoglie soltanto sostanze proteiche: queste anzi ne rappresentano una piccola quota, piccola specialmente se paragonata alla rilevante quantità di grassi che vi si trova durante la digestione; di questi grassi, parte almeno si vedono infarcire gli istiociti dei seni linfoghiandolari regionali.

Si hanno su questi punti ripetute osservazioni e conferme dalle prime antiche descrizioni di Wuttig, Poulain, Stheemann, Holthusen, ai moderni lavori di Nordmann, di Gossmann, di Menniti. E' noto ai fisiologi (bibl. in Oehme) che contemporaneamente con i grassi aumentano nel chilo durante la digestione lo zucchero, l'urea, vari aminoacidi, ma non le proteine.

Nè si creda che le esperienze morfologiche che più d'un autore ha condotte per studiare le differenze di comportamento delle linfoghiandole mesenteriche in rapporto con vari tipi di alimentazione abbiano conseguito risultati importanti quali si potrebbero sperare: e se anche, forse per la differenziazione che si consegue nell'adulto, è difficile costringere sperimentalmente una linfoghiandola periferica a inglobare grasso nella misura che è usuale per una mesenterica (Dabelow), si tratta a ogni modo di sfumature di ordine quantitativo che se mai appunto comprovano le molteplici attitudini di adattamento della linfoghiandola generalmente intesa.

Ma a parte questo punto, che può anche avere importanza secondaria, ci si deve domandare in che cosa consista questa eventuale *assunzione* di sostanze proteiche che « vengono trasportate via dai tessuti per opera della linfa » onde « purificare il liquido dei tessuti da componenti che non possono ritornare al sangue » (Eppinger, pagg. 175, 165).

In particolare voglio dire: queste sostanze, siano pure p. es. proteine, in quanto si trovano nei tessuti, non sarebbero adeguate a penetrare direttamente nel torrente sanguigno; esse riacquisterebbero questa capacità per la mediazione delle vie linfatiche; orbene, avverrebbe ciò per il semplice fatto che sono convogliate dai vasi linfatici, che sboccano nel sangue, o piuttosto per il fatto che sono elaborate dalle linfoghiandole e così rese idonee a rifare parte del sangue? e in questo secondo caso, giungono esse al sangue continuando il percorso della canalizzazione linfatica, sotto la veste di linfa elaborata, o vi giungono penetrando nel tessuto linfoghiandolare e di qui nei capillari sanguigni propri della linfoghiandola?

Non credo che questo aspetto del problema sia mai stato considerato adeguatamente.

In primo luogo difettiamo di nozioni precise sulle trasformazioni della linfa prima e dopo l'attraversamento delle tappe linfoghiandolari; e ciò per quanto riguarda sia gli elementi formati che le sostanze disciolte o sospese.

Un fatto pare facilmente inducibile: in confronto con l'enorme sviluppo dei capillari e dei vasi linfatici periferici, la gracilità dei collettori terminali del sistema corrisponde a una forte riduzione di letto; la quale non sembra d'altra

parte essere dal punto di vista idrodinamico compensata da un adeguato accelerarsi della corrente nei segmenti terminali. Ciò alluderebbe a una forte riduzione della portata che deve verosimilmente corrispondere a un riassorbimento linfoghiandolare. Del resto ho già spiegato perchè anche dal lato morfologico l'esistenza di una corrente liquida diretta dai seni al sangue, attraverso il tessuto linforeticolare, sia secondo me da ritenere probabile. Ciò potrebbe senz'altro valere come espressione dell'elaborazione metabolica linfoghiandolare di una frazione della linfa, per questa via direttamente indirizzata al sangue.

D'altra parte si sa che una ricca quota proteica, alquanto oscillante, ma sempre presente, caratterizza la linfa del dotto toracico: anzi, se questa proviene dai tessuti, e se è vero che la linfa di questi è poverissima di sostanze proteiche, il tasso proteico relativamente elevato della linfa delle fistole toraciche dovrebbe essere diretta espressione di una concentrazione, verosimilmente opera delle linfoghiandole; nè pare probabile che queste concentrino con un apporto di nuove proteine derivate dal loro proprio ricambio.

A ogni modo sta il fatto che, pur dopo il passaggio per le linfoghiandole, nella linfa esiste una frazione proteica che direttamente s'immette nel sangue. Se, come del resto è probabile, la linfoghiandola prende normalmente parte al metabolismo delle proteine, la sua elaborazione non pare dunque rappresentare una tappa obbligatoria del ricambio per ogni proteina.

Una volta di più le cose stanno probabilmente nel senso che i seni linfoghiandolari rappresentano un apparato di reazione, o di cattura a soglia determinata, che lascia passar oltre una determinata quota di sostanze, tra cui anche molte proteine, mentre ne blocca altre, corrispondenti alle « sostanze differenti » di Lubarsch.

Sulle modalità di questa reattività della sponda dei seni porterò qualche nuovo contributo parlando dell'antracosi, in un mio prossimo lavoro. Qualora in specie si tratti di sostanze elaborabili, entra eminentemente in campo la digestione intracellulare istiocitaria, la quale può svolgersi e completarsi nei limiti dei seni; ma se la reazione coinvolge anche le pareti di questi fino a interessare anche la corrente linfoematica propria della linfoghiandola, allora si attiva anche il tessuto extrasinusale, ciò che può corrispondere a una digestione linforeticolare e a un riassorbimento locale per i capillari sanguigni.

Queste sostanze differenti o attivatrici o semplicemente stimolatrici non devono avere del tutto necessariamente carattere di estraneità; potranno sì anche essere sostanze estranee in senso stretto, prodotti abnormi di un ricambio patologico, ma potranno pur essere prodotti qualitativamente normali, però *attivi* in quanto abnormemente concentrati.

Anche il rallentamento della corrente linfatica, che certamente ha luogo nella linfoghiandola, per la dilatazione e il frazionamento del letto,

per l'attrito del reticolo e delle vaste superficie di sponda, pare favorire le capacità di inglobamento cellulare, e ciò specialmente in alcuni segmenti dei seni.

* * *

Su queste basi, nella scala delle intensità della reazione è certamente difficile stabilire un grado che corrisponda al limite della norma, così che è difficile non solo inquadrare la patologia linfoghiandolare nei classici paradigmi dell'infiammazione — difficoltà che del resto s'incontra anche per altri organi — ma anche non è semplice stabilire le caratteristiche dello stato patologico.

Per le valutazioni pratiche, io uso fondarmi su di un particolare ordine di concetti, che mi porta a definire non tanto lo stato patologico in sè, quanto in particolare lo stato patologico della linfoghiandola come stazione di elaborazione della corrente linfatica.

In corrispondenza regionale con processi di riassorbimento abnorme, provocabili sperimentalmente come osservabili in natura, specialmente in sede di infiammazione, si desta con facilità una reazione linfoghiandolare intensa, che può apparire anzi tanto più intensa se considerata relativamente alla limitata gravità di certi processi primari; e ciò indipendentemente dall'insediarsi in essa di germi, fenomeno aggiuntivo che ci porterebbe in un altro capitolo, quello del trapianto di un'infezione nelle linfoghiandole regionali dell'organo infetto, e che vorrei escludere nettamente da questa esemplificazione. In questi termini di schietta adenopatia satellite non complicata, la reazione linfoghiandolare può essere così intensa, per l'entità dell'infarcimento essudatizio dei seni, per l'iperemia e la tensione di tutto l'organo, che il processo richieda un vero ciclo locale di elaborazione per risolversi e dare di nuovo adito alla canalizzazione linfatica. Su questo punto io posseggo un materiale così vasto da non essere ostacolato da alcun dubbio.

Allora le sostanze provenienti dall'organo tributario valgono più che altro a dare l'avvio al processo, essenzialmente come stimolo alla mobilitazione di una prima falange di istiociti e all'immediato ravvivarsi dell'irrorazione sanguigna.

Questa prima fase ha di per sè tutta una concatenazione di conseguenze in proprio.

E' vero che queste in un certo senso non sono che un complemento della digestione dei primi apporti; ma si consideri che la prima falange di istiociti, degenerando sul luogo — è il caso più comune — diventa nuovo stimolo a nuove mobilitazioni reticolo-endoteliali; inoltre, con estrema facilità, si verificano essudazioni sierose secondarie, versamenti

emorragici, spesso anche migrazioni leucocitarie; talvolta anche si coagulano reti di fibrina. Tutto questo materiale viene a costituire per così dire una trombosi dei seni linfatici che ne blocca la circolazione, per non contare quanto contemporaneamente avviene nei vasi linfatici afferenti.

Si vede allora che da questo momento la linfoghiandola non è più semplicemente *stazione di elaborazione della linfa,* sia pure a reazione intensificata: il deflusso dall'organo tributario ne è anzi inceppato, e deve trovare nuove vie per reintegrarsi, mentre la linfoghiandola *è un organo ammalato* che deve guarire prima di riprendere la sua funzione. Ciò, ripeto, sempre indipendentemente dalla possibilità che essa diventi per propria parte focolaio di elaborazione di sostanze tossiche o focolaio di propagazione di germi.

E' evidente quindi come sovente possa anche cadere la giustificazione a identificare nella linfoghiandola « l'organo di difesa », luogo comune degno di qualche riserva. Essa è sì un delicato avamposto rispetto al torrente circolatorio sanguigno, finchè la canalizzazione linfatica è efficiente; ma anzitutto essa interessa a monte, delle sostanze riassorbibili, solo la frazione che riguarda la linfa. Inoltre, di fronte a stimolazioni abnormi che vadano oltre a una certa intensità, essa si limita in sostanza a bloccare il corso della linfa e a svolgere isolatamente entro sè il processo della propria reintegrazione, mentre la vera e propria difesa dell'organismo contro il focolaio primario si può attivare indipendentemente nel connettivo del territorio dove questo si è insediato, il quale possiede in sè tutti i mezzi della difesa, qualora le sostanze nocive raggiungano caratteri o concentrazioni sufficienti a suscitarli.

Riassunto

Considerando l'architettura della linfoghiandola e delle sue connessioni linfatiche e sanguigne col resto dell'organismo, ho posto in risalto il suo significato di stazione regionale di elaborazione intermediaria tra la linfa derivata dal connettivo dell'organo tributario e il sangue della circolazione generale.

Il fatto che le stazioni linfoghiandolari sono intercalate in serie su determinate linee linfatiche, che in definitiva sboccano nel sangue, fa pensare che la linfa subisca di linfoghiandola in linfoghiandola trasformazioni, che via via la rendono adeguata a essere immessa nel sangue. D'altra parte la singola linfoghiandola è intercalata direttamente nella circolazione sanguigna generale, e numerose particolarità morfologiche alludono a un'elevata attività riassorbente dei capillari prevenosi linfo-

ghiandolari: come se l'elaborazione linfoghiandolare della linfa consista essenzialmente nella digestione di una quota di essa con parziale riassorbimento diretto da parte dei vasi sanguigni propri della linfoghiandola.

In sostanza la linfoghiandola appare come organo della protezione umorale del sangue di fronte ai prodotti catabolici che si raccolgono nei connettivi, e nello stesso tempo come organo di digestione parenterale e di riassorbimento di quei prodotti.

Sperimentalmente, mediante una temporanea ischemia dell'orecchio, ho ottenuto nel coniglio un edema ricco di prodotti catabolici, e ho studiato la reazione delle linfoghiandole regionali. In queste ho definito gli aspetti morfologici provocati dall'arrivo di sostanze acide e da un notevole contingente di sostanze proteiche. Le alterazioni corrispondenti si devono intendere come fattori della protezione umorale e della digestione parenterale; queste si effettuano non solo per opera della mobilitazione istiocitaria reticoloendoteliale e dell'iperplasia linfatica, ma anche per opera di meccanismi fisico-chimici più semplici, che si esprimono con modificazioni tintoriali e tumefazione delle formazioni reticolo-sinciziali dei seni.

Con le mie esperienze e con quadri analoghi che ho osservati nella patologia umana si dimostra che la linfoghiandola è strumento adeguato alla scomposizione di sostanze proteiche contenute nella linfa in particolari condizioni di sovraccarico. Non credo però che l'elaborazione di proteine si possa ritenere funzione specifica e preminente della linfoghiandola. Eventuali raccolte essudatizie nell'organo tributario suscitano direttamente in esso analoghi processi di protezione antiacida e di scomposizione di proteine; l'assorbimento delle sostanze proteiche introdotte per via enterale avviene in gran parte a livello del villo intestinale, senza interessare manifestamente le stazioni linfoghiandolari mesenteriche, le quali d'altro lato paiono prendere parte usuale alla scomposizione di altri prodotti della digestione enterale, in special modo dei grassi.

La linfoghiandola appare in generale come organo sussidiario del ricambio, in quanto *è apparato di reazione di fine sensibilità su sostanze varie che possono giungere con la corrente linfatica dell'organo tributario, quando questo comunque non sia adeguato a completarne l'elaborazione metabolica.*

Questa funzione può corrispondere sia a processi fisiologici che a processi morbosi dell'organo tributario. La condizione morbosa della linfoghiandola, in quest'ordine di reazioni, praticamente si manifesta quando i fenomeni reattivi assumono in essa un livello che non consente l'integrità della canalizzazione linfatica.

BIBLIOGRAFIA

Albertini A. v.: « Beitr. pathol. Anat. », LXXXIX, pag. 183, 1932.

Arnold J.: « Untersuchungen über Staubinhalation und Staubmetasatase », Lipsia, **1885**.

Aschoff L.: « Beihefte z. med. Kl. », XXII, 1, **1926**.

Bergel S.: « M. M. W. », LIV, pag. 64, **1909**; ivi, LVII, pag. 1683, **1910**.

Bésançon F. e M. Labbé: « Presse méd. », 1, **1898**.

Biedl A. e A. Decastello: « Pflügers Arch. ges. Phys. », LXXXVI, p. 259, **1901**.

Braus H.: « Hochorganisierte Lymphorgane », in « Anatomie des Menschen », II, 2ª ediz., Lipsia, **1934**.

Calvert W. J.: « Anat. Anz. », XIII, pag. 174, **1897**.

Dabelow A.: « Z. Zellforschg », XII, pag. 207, **1928**.

Ehrich W.: « Beitr. pathol. Anat. », LXXXVI, pag. 287, **1931**; « Ergebn. allg. Path. u. path. Anat. », XXIX, pag. 3, **1934**.

Eppinger H., H. Kaunitz e H. Popper: «Die seröse Entzündung», Vienna, **1935**.

Ernst Th.: « Beitr. pathol. Anat. », LXXV, pag. 229, **1926**.

Fahr Th.: « Virch. Arch. », CCXLVI, pag. 89, **1922**, ivi CCXLVII, pag. 66, **1923**.

Fiessinger e Marie: « Cpt. rend. Soc. biol. », LXVII, pag. 177, **1909**.

Flemming W.: « Arch. f. mikr. Anat. », XXIV, pag. 50, **1885**.

Gerlach W. e W. Finkeldey: « Krkhforschg », IV, 1, **1927**.

Gerlach W.: « Infiammazione », in Klemperer G. e F., « La clinica moderna », V, 1, Torino, **1933**.

Gossmann H. P.: « Virch. Arch. », CCLXXII, pag. 382, **1929**.

Hellman T. J.: « Upsala Läkarefoerening Förhandliger Ny följd », XXIV, 1-2, **1918, 1919**; id. « Beitr. pathol. Anat. », LXVIII, pag. 333, **1921**; id. « Die Lymphknoten », in Möllendorff, « Hdb. d. mikr. Anat. d. Menschen », VI, 1, Berlino, **1930**.

Heudorfer K.: « Ztschr. f. Anat. », LXI, pag. 365, **1921**.

Hirschfeld H.: « Die Lymphe », in Hirschfeld e Hittmair, « Hdb. d. allg. Hämatologie », 1 - 2, pag. 943, Lipsia, **1933**.

Holthusen H.: « Beitr. pathol. Anat. », XLIX, pag. 595, **1910**.

Hueck W. v.: « Verhandl. dtsch. path. Ges. », XXII, pag. 238, **1927**; ivi, XXIII, pag. 6, **1928**; « Beitr. path. Anat. u. allg. Path. », LXXXIII, pag. 152, **1929**.

Jäger E.: « Ztschr. f. Zellforschg. », VIII, pag. 578, **1929**.

Jeckeln E.: « Beitr. path. Anat. », XC, pag. 244, **1932**; ivi XCIV, pag. 51, **1933**.

Kageyama S.: « Beitr. pathol. Anat. », LXXIV, pag. 356, **1925**.

Kettler I. H.: « Virch. Arch. », CCXCVII, pag. 40, **1936**.

Krogh A.: « Anatomie und Physiologie d. Capillaren », II ediz., Berlino, **1929**.

Kuczynski M. H.: « Virch. Arch. », CCXXXIX, p. 185, **1922**; « Klin. Wschr. », XVI, pag. 727 e 2193, **1923**.

Levi G.: « Istologia », II ediz., Torino, **1935**.

Lubarsch O.: « Verhandl. dtsch. path. Ges. », XIX, pag. 3, **1923**.

Manfredi L.: « Virch. Arch. », CLV, pag. 334, **1899**; id. e B. Frisco, « Policlinico - Sez. chir. », 7, 8, **1902**; id. e P. Viola, « Ann. d'igiene sperim. », VIII, 4, **1898**.

Marchand F.: « Verhandl. dtsch. path. Ges. », XVI, pag. 5, **1913**; « Virch. Arch. CCXXXIV, pag. 245, **1921**; « Die örtlichreaktiven Vorgänge » in Krehl e Marchand, « Hdb. d. allg. Path. », IV, 1, **1924**.

Maximow A.: « Bindegewebe und blutbildende Gewebe », in Möllendorff, « Hdb. d. mikr. Anat. d. Menschen », II, 1, Lipsia, **1927**.
Menniti M.: « Pathologica », pag. 173, **1932**.
Mottura G.: « Endocr. e patol. costituz. », VII (nuova serie), pag. 502, **1932**.
Nishii R.: « Krkhforschg. », VII, 5, pag. 333, **1929**.
Nordmann M.: « Virch. Arch. », CCXVII, pag. 158, **1928**; ivi, CCLXXXV, pag. 201, **1932**.
Oehme C.: « Das Lymphsystem », in Bethe e Bergmann, « Hdb. d. norm. u. path. Physiol. », VI, 2, **1928**.
Oeller H.: « Lymphdrüsen und Lymphatisches System », in Bethe e Bergmann, « Hdb. d. norm. u. Physiol. », VI, 2, **1928**.
Ottaviani G.: « Arch. ist. bioch. », III, pag. 51, **1931**.
Pfuhl W.: « Z. mikrosk. anat. Forschg. », XXXI, pag. 18, **1932**.
Poulain A. :« Cpt. rend. Soc. biol. », LIII, **1901**; « Etude de la graisse dans le ganglion lymphatique normal et pathologique », « Thèse de Paris », **1902**.
Pozzan A.: « Haematologica », **1932**, pag. 259; ivi, **1934**, pag. 20; « Pathologica », **1933**, pag. 331.
Ribbert H.: « Med. Kl. », **1907**, pag. 2543.
Rondoni P.: « Biochimica », III edizione, Torino, **1933**.
Rössle R.: «Verhandl. dtsch. pathol. Ges.», XIX, pag. 18, **1923**; «Klin. Wschr.», XIV, pag. 769, **1935**.
Ruppert H.: « Virch. Arch. », LXX, pag. 14, **1878**.
Schade H.: « Verhandl. dtsch. path. Ges. », XIX, pag. 69, **1923**; « Die Molekularpathologie der Entzündung », Dresda e Lipsia, **1935**; id. e H. Menschel, « Z. klin. Med. », XCVI, pag. 279, **1923**.
Schneider E. ed E. Widmann: « Der Eiter im Bilde der Entzündung », Stoccarda, **1936**.
Schulmann E.: « Le ganglion lymphatique », in Roger, ecc., « Traité de physiologie normale et pathologique », VII, Parigi, **1926**.
Schuhmacher S. v.: « Arch. f. mikr. Anat. », LIV, pag. 311, **1899**.
Schultze W.: « Ztschr. f. Anat. u. Entw. Gesch. », LXXVI, pag. 421, **1935**.
Starling R. H.: « J. of Physiol. », XIX, pag. 312, **1896**; « Fluids of the Body », Chicago, **1909**.
Stheemann H. A.: « Beitr. pathol. Anat. », XLVIII, pag. 179, **1910**.
Uchino S.: « Beitr. pathol. Anat. », LXXIV, pag. 405, **1925**; « Verhandl. dtsch. path. Ges. », XX, pag. 304, **1925**.
Wätjen J.: « Virch. Arch. », CCLXXI, pag. 556, **1929**; id. e W. Eilers, ivi, CCLXXX, pag. 485, **1931**.
Wuttig H.: « Beitr. pathol. Anat. », XXXVII, pag. 387, **1900**.

Estratto dall'*Archivio per le Scienze Mediche*

Vol. LXIII - Fasc. II. (Febbraio 1937 - XV)